

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-340753

(43)Date of publication of application : 11.12.2001

(51)Int.Cl. B01J 19/00  
B01J 14/00  
B01J 19/26  
C07B 61/00  
C07C269/02  
C07C271/28

(21)Application number : 2001-089625

(71)Applicant : SUMITOMO CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.03.2001

(72)Inventor : OKAMOTO HIDEHO

(30)Priority

Priority number : 2000090949

Priority date : 29.03.2000

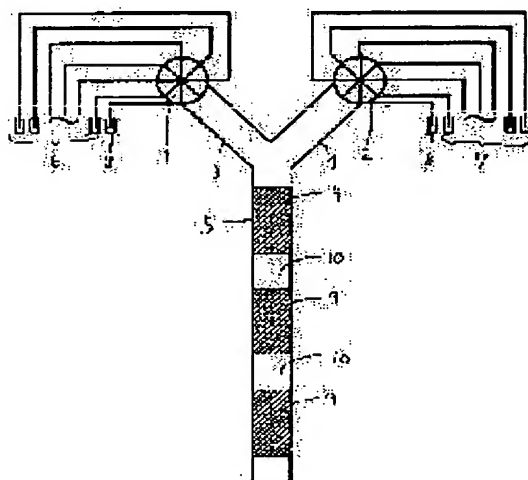
Priority country : JP

## (54) REACTION METHOD AND REACTOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method capable of simply, quickly and simultaneously performing a plurality of reactions with a small amount of reaction agents by a batch sytem, and to provide its reactor.

SOLUTION: The reactor guides the arbitrary first reaction trial agent in the first reaction trial agent group which consists of one or two or more reaction trial agents and the arbitrary second reaction trial agent in the second reaction trial agent group which consists of one or two or more reaction trial agents into the fine reaction flow passage and also guides a solvent into the flow passage alternately, and forms at least 2 or more reaction phases and solvent phases to react in the flow passage alternately. The reactor consists of the first liquid feed means which performs the liquid feed of the arbitrary first reaction trial agent and the arbitrary solvent into the flow passage alternately, the second liquid feed means which performs the liquid feed of the arbitrary second reaction trial agent and the arbitrary solvent into the flow passage alternately, the first liquid feed path which connects the first liquid feed means to the flow passage, and the second liquid feed path which connects the second liquid feed means to the flow passage.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-340753  
(P2001-340753A)

(43) 公開日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-------|----------------|-------------|
| B 0 1 J 19/00             | 3 2 1 | B 0 1 J 19/00  | 3 2 1       |
| 14/00                     |       | 14/00          | Z           |
| 19/26                     |       | 19/26          |             |
| C 0 7 B 61/00             |       | C 0 7 B 61/00  | C           |
| C 0 7 C 269/02            |       | C 0 7 C 269/02 |             |

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-89625(P2001-89625)  
(22) 出願日 平成13年3月27日 (2001. 3. 27)  
(31) 優先権主張番号 特願2000-90949(P2000-90949)  
(32) 優先日 平成12年3月29日 (2000. 3. 29)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

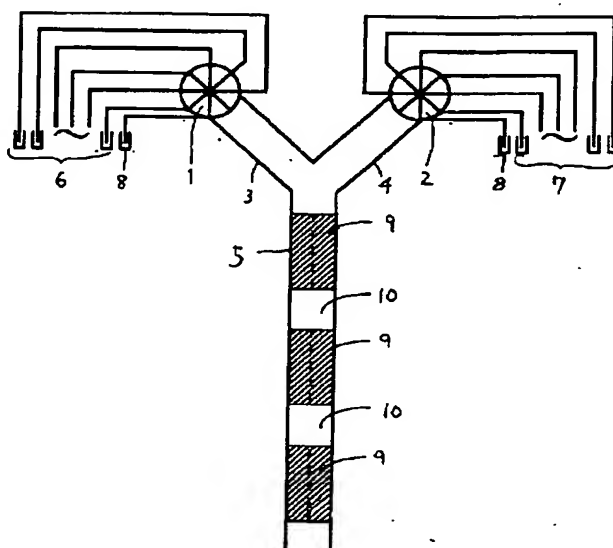
(71) 出願人 000002093  
住友化学工業株式会社  
大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号  
(72) 発明者 岡本 秀穂  
大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内  
(74) 代理人 100093285  
弁理士 久保山 隆 (外2名)

(54) 【発明の名称】 反応方法および反応装置

(57) 【要約】

【課題】 少量の反応試剤で、簡便かつ迅速に複数の反応を、回分式に、同時に実施できる方法およびその反応装置を提供すること。

【解決手段】 1または2以上の反応試剤からなる第一反応試剤群中の任意の第一反応試剤と1または2以上の反応試剤からなる第二反応試剤群中の任意の第二反応試剤の微細反応流路内への導入操作と溶媒の該流路内への導入操作を交互に行ない、該流路内に、少なくとも2以上の反応相と溶媒相を交互に形成させて反応させる方法および微細反応流路、任意の第一反応試剤と溶媒を交互に前記流路内に送液する第一送液手段、任意の第二反応試剤と溶媒を交互に前記流路内に送液する第二送液手段、第一送液手段と前記流路とを結ぶ第一送液路および第二送液手段と前記流路とを結ぶ第二送液路とからなる反応装置。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】1または2以上の反応試剤からなる第一反応試剤群中の任意の第一反応試剤と1または2以上の反応試剤からなる第二反応試剤群中の任意の第二反応試剤とを微細反応流路中で、断続的に反応させる方法であって、任意の第一反応試剤と任意の第二反応試剤の該流路内への導入操作と溶媒の該流路内への導入操作を交互に行ない、該流路内に、少なくとも2以上の反応相と溶媒相を交互に形成させることを特徴とする反応方法。

【請求項2】1または2以上の反応試剤からなる第一反応試剤群中の任意の第一反応試剤と溶媒を交互に微細反応流路内に送液する第一送液手段、1または2以上の反応試剤からなる第二反応試剤群中の任意の第二反応試剤と溶媒を交互に微細反応流路内に送液する第二送液手段、微細反応流路、第一送液手段と微細反応流路とを結ぶ第一送液路および第二送液手段と微細反応流路を結ぶ第二送液路とからなることを特徴とする反応装置。

【請求項3】微細反応流路に反応相取出口を備えた請求項2に記載の反応装置。

【請求項4】反応相取出口に分析手段が接続された請求項3に記載の反応装置。

【請求項5】微細反応流路内を流れる反応試剤および溶媒のレイノルズ数が2000以下である請求項1に記載の反応方法。

【請求項6】微細反応流路を流れる反応試剤および溶媒のレイノルズ数が2000以下である請求項2に記載の反応装置。

【請求項7】微細反応流路の断面積が $1\text{ mm}^2$ 以下である請求項1に記載の反応方法。

【請求項8】微細反応流路の断面積が $1\text{ mm}^2$ である請求項2に記載の反応装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、反応方法および反応装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】目的とする標的化合物が決まっている場合、該標的化合物の最適な合成ルートを迅速に決定することは極めて重要である。かかる標的化合物の最適合成ルートの設計は、従来研究者の知識、経験、勘等に依存することが多かったが、近年該合成ルートを提案する手段として、例えばLHASAプログラムをはじめとする種々の合成反応に関するコンピュータ・プログラムを用いるシステムが開発されていることから、該システムを有効に利用することが、効率的な最適合成ルートの迅速な決定という点で、重要となってきている。これらのシステムは、標的化合物を入力することにより、該標的化合物を合成可能な合成ルートが提案されるものであるが、提案されるルート数が100を超える場合も少なくない。このようなシステムを用いて、標的化合物の最適

合成ルートを決定する場合には、提案された合成ルートの中で、どのルートが現実に起こり得るものであるのかどうかを迅速に検証し、確認することが重要であるが、これまでのところ、提案されたルートを、簡便、迅速に検証することができる方法あるいはシステムは知られていなかった。

【0003】一方、近年活発に研究が進められているマイクロリアクタは、熱交換が効率的であり、急激な発熱を伴う反応等への適用が可能で、熱的に不安定な化合物等の合成に有利である、試剤量が少なく、経済的であり、廃液発生量が少なく、環境負荷の低減がはかれる、省スペース化も実現できる等種々の利点を有している。しかも、同じ反応を大規模プラントで行なった場合とマイクロリアクタで行なった場合とでは、後者の方の反応収率が格段に高いという利点も有している。このようなことから、マイクロリアクタは、例えば上記したような多くの合成ルートの検証を迅速に行なう場合に、特に有効であると考えられるが、これまで提案されているマイクロリアクタ（例えば特開平10-337173号公報、特表平10-507406号公報等）は、ひとつの反応を連続的に行なうためのものであり、連続流路を用いて、複数の反応を、回分式に、同時に行なうことのできるマイクロリアクタは知られてはいなかった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】このような状況のもと、本発明者は、少量の反応試剤で、簡便かつ迅速に複数の反応を、回分式に、同時に実施できる方法およびその反応装置について鋭意検討し、本発明に至った。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、1または2以上の反応試剤からなる第一反応試剤群中の任意の第一反応試剤と1または2以上の反応試剤からなる第二反応試剤群中の任意の第二反応試剤とを微細反応流路中で、断続的に反応させる方法であって、任意の第一反応試剤と任意の第二反応試剤の該流路内への導入操作と溶媒の該流路内への導入操作を交互に行ない、該流路内に、少なくとも2以上の反応相と溶媒相を交互に形成させることを特徴とする反応方法を提供するものであり、また、1または2以上の反応試剤からなる第一反応試剤群中の任意の第一反応試剤と溶媒を交互に微細反応流路内に送液する第一送液手段、1または2以上の反応試剤からなる第二反応試剤群中の任意の第二反応試剤と溶媒を交互に微細反応流路内に送液する第二送液手段、微細反応流路、第一送液手段と微細反応流路とを結ぶ第一送液路および第二送液手段と微細反応流路を結ぶ第二送液路とからなることを特徴とする反応装置を提供するものである。

## 【0006】

【発明の実施の形態】以下、本発明を、図面に基づいて詳細に説明する。図1に本発明の一実施の形態にかかる

反応装置の模式図を示し、図 2 に本発明の別の一実施の形態にかかる反応装置の模式図を示した。

【0007】本発明の反応方法は、1 または 2 以上の反応試剤からなる第一反応試剤群 6 中の任意の第一反応試剤と 1 または 2 以上の反応試剤からなる第二反応試剤群 7 中の任意の第二反応試剤を該反応流路 5 内に導入する操作と溶媒 8 を該反応流路 5 内に導入する操作を交互に行ない、該反応流路 5 内に、少なくとも 2 以上の第一反応試剤と第二反応試剤が接触してできる反応相 9 と溶媒相 10 とを交互に形成させて、断続的に反応を実施するものである。したがって、微細反応流路 5 内に、2 以上の反応相と溶媒相が形成されるため、複数の反応を同時併行的に行なうことができる。しかも、反応が起こる反応相が連続することなく、溶媒相が反応相間に存在するため、送液した反応試剤による流路の汚れ、反応相への他試剤の混入等を避けることができる。

【0008】本発明の反応装置は、1 または 2 以上の反応試剤からなる第一反応試剤群 6 中の任意の第一反応試剤と溶媒 8 を交互に微細反応流路 5 内に送液する第一送液手段 1、1 または 2 以上の反応試剤からなる第二反応試剤群 7 中の任意の第二反応試剤と溶媒 8 を交互に微細反応流路 5 内に送液する第二送液手段 2、微細反応流路 5、第一送液手段 1 と微細反応流路 5 とを結ぶ第一送液路 3 および第二送液手段 2 と微細反応流路 5 を結ぶ第二送液路 4 とからなる。

【0009】第一送液手段 1、第二送液手段 2 は、1 または 2 以上の反応試剤および溶媒を切替えて送液することができるものであれば特に限定されない。かかる送液手段としては、例えばシリンジ型微量ポンプ、ダイヤフラム型微量ポンプ、プランジャー型微量ポンプ等の微量ポンプ、エレクトロハイドロダイナミックポンプ等が挙げられる。また、電気浸透法を利用して反応試剤等を送液してもよいし、電気泳動ポンプを使用して送液してもよい。

【0010】送液量は、微細反応流路 5 内の液体の流れが、層流となるよう設定され、微細反応流路 5 内の流れのレイノルズ数が通常 2000 以下、好ましくは 1000 以下となるよう、微細反応流路 5 のサイズに応じて決定される。

【0011】かかる第一送液手段 1、第二送液手段 2 は、任意の第一反応試剤と任意の第二反応試剤の該流路内への導入操作と溶媒の該流路内への導入操作を交互に行ない、微細反応流路 5 内に、少なくとも 2 以上の反応相と溶媒相が交互に形成されるよう運転される。そのため、かかる第一送液手段 1、第二送液手段 2 は、例えば送液制御装置等により制御されることが好ましい。

【0012】第一反応試剤群 6 は、1 または 2 以上の第一反応試剤から構成され、かかる第一反応試剤の種類は特に制限されない。第一反応試剤は、通常単一成分であるが、混合しても反応しない 2 以上の成分が混合された

混合物であってもよい。第一反応試剤が固体や粘性の高い液体の場合には、後述する溶媒 8 に溶解させて溶液として用いればよい。もちろん第一反応試剤が送液手段により容易に送液可能な粘性の低い液体の場合に、後述する溶媒 8 が第一反応試剤に混合されていても何ら問題ない。第二反応試剤群 7 についても、第一反応試剤群と同様である。

【0013】溶媒 8 としては、反応に関与しない溶媒であればよく、例えば水、メタノール等のアルコール系溶媒等、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられる。

【0014】微細反応流路 5 は、その長さは特に制限されないが、実用的には 5～15 cm である。該反応流路 5 の形状は特に制限されず、例えば管状であってもよいし、例えばシリコン基板上にエッチングにより形成した溝状でもよい。溝状の場合、その上部をガラス製部材等でカバーしておくことが好ましい。

【0015】該反応流路 5 の断面形状は、特に制限なく、円形、正方形に代表される多角形、楕円形、半円形、半楕円形等任意の形状が選ばれる。該反応流路 5 の断面の面積は、通常 1 mm<sup>2</sup> 以下であり、その下限は特になく、該反応流路 5 内を第一反応試剤等の反応試剤および溶媒が少なくとも流れればよく、反応試剤、溶媒の粘度等に応じて、適宜決定すればよい。

【0016】また、該反応流路 5 の一部または全部は、該反応流路 5 内の反応の様子等の視覚による観察、CCD カメラ等による光学的な観察等が行なえるように、透明部材で形成されることが好ましい。

【0017】本発明の反応装置には、必要に応じて、加熱手段および/または冷却手段を該反応流路 5 に設けてもよく、加熱手段としては、例えばレーザー光照射による加熱、導電性コイル等による誘導加熱、誘電加熱等が挙げられる。冷却手段としては、例えば冷媒による冷却、ペルチエ素子による電子冷却等が挙げられる。かかる加熱手段および/または冷却手段も、パーソナルコンピュータ等の制御装置で制御することが実用的である。

【0018】反応の進行を分析手段により確認したい場合は、反応相 9 を微細反応流路 5 外へ取り出して分析してもよいし、該反応相 9 を取り出すことなく、該反応流路 5 内で分析してもよい。前者の場合、図 2 に示すように、微細反応流路 5 に、反応相 9 を取り出す反応相取出し口 11 が設けられる。該取出し口 11 は、微細反応流路 5 の側壁に設けてもよいが、第一反応試剤および第二反応試剤は、微細反応流路 5 内を層流で流れ、その反応は、第一反応試剤と第二反応試剤とが接触する界面で主に起こるため、該反応相 9 の第一反応試剤と第二反応試剤の界面付近に取出し口 11 の一方の端を位置させることが好ましい。該取出し口 11 から取り出された反応相 9 は、別途分析手段により分析してもよいし、該取出し

口 11 に分析手段を接続しておき、接続された分析手段に送り、分析してもよい。分析手段も制御装置で制御することが実用的である。

【0019】分析手段としては、第一反応試剤と第二反応試剤とが反応したかどうか、もしくは反応して生成する化合物の有無を検出できる手段であれば、どんな手段であってもよく、例えばガスクロマトグラフィ、液体クロマトグラフィ等のクロマトグラフィ、例えば LC-MS、TOF-MS 等の質量分析手段、例えば LC-NMR、キャピラリー分離 NMR 等の核磁気共鳴分析手段、例えば IR 等の赤外分光分析手段、例えば LC-MS/NMR 等の前記各種分析手段を複数組み合わせた分析手段等が挙げられる。

【0020】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

【0021】実施例 1

図 2 に示す装置を用い、第一送液手段 1 からエタノール (A) を、第二送液手段 2 からフェニルイソシアネート (B) を、それぞれ微細反応流路 5 へ導入し、その両者を反応させて、N-フェニルカルバミン酸エチル (C) を得る反応系を例にとり、微細反応流路内で十分反応が進行するかどうかシミュレーションを行なった (米国 Fluent 社のソフト (FLUENT<sup>TM</sup>) を用い、有限体積法に基づき実施した)。

【0022】シミュレーションの前提条件は、以下のとおりとした。微細反応流路 5 は、その内径が 1 mm の微細管とし、エタノール (A) およびフェニルイソシアネート (B) の注入速度を、0.2 mm/s とした (エタノール過剰系となる)。また、相互拡散係数は、化学工学便覧 (改訂 5 版) (丸善、1988 年) p. 102 図 1.70 (各種混合有機溶媒系の相互拡散係数) をもとに、最小値に近い  $1 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  と仮定し、粘度は、エタノールの 20℃における粘度 (1.18 cP) を用いた (微細反応流路中の液体の流れは、層流である)。シミュレーションの際のメッシュ (要素) 分割図を図 3 に示した。

【0023】シミュレーションの結果として得られた、エタノール (A)、フェニルイソシアネート (B) およ

び N-フェニルカルバミン酸エチル (C) の濃度の合流地点からの距離依存性を、図 4 に示した。

【0024】図 4 から、合流地点から 20 mm の地点で両者の反応がほぼ完結することがわかる。すなわち、反応相の長さが 20 mm 程度であれば、エタノールおよびフェニルイソシアネートの反応が十分進行することになるため、微細反応流路 5 内に、長さが 20 mm 程度の反応相を複数設けるように、反応試剤の導入量を調整すれば、微細反応流路 5 内で複数の反応を行なうことが可能となる。

【0025】

【発明の効果】本発明によれば、少量で、迅速に複数の反応を、同時に実施することができるため、例えば目的とする標的化合物の最適な合成ルートを、迅速に決定する場合等において有利な方法または反応装置といえる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施の形態にかかる反応装置の模式図である。

【図 2】本発明の別の一実施の形態にかかる反応装置の模式図であり、レーザー光照射により加熱を行ない、送液手段と加熱手段を制御装置で制御し、反応相取出口を設けた反応装置である。

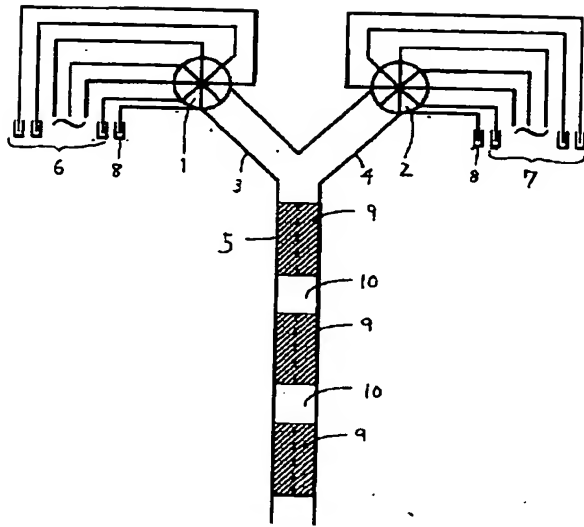
【図 3】実施例 1 に示したシミュレーションのメッシュ (要素) 分割図である。

【図 4】実施例 1 のシミュレーションの結果として、エタノール (A)、フェニルイソシアネート (B) および生成物である N-フェニルカルバミン酸エチル (C) の微細反応流路内の濃度の距離依存性を示した図である。

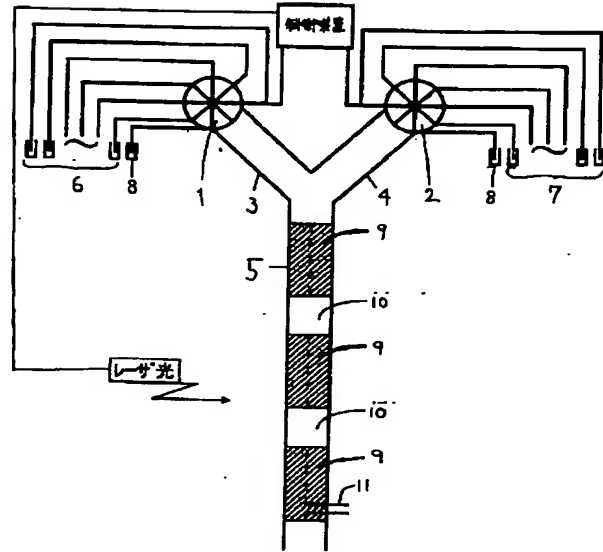
【符号の説明】

- 1・・・第一送液手段
- 2・・・第二送液手段
- 3・・・第一送液路
- 4・・・第二送液路
- 5・・・微細反応流路
- 6・・・第一反応試剤群
- 7・・・第二反応試剤群
- 8・・・溶媒
- 9・・・反応相
- 10・・・溶媒相
- 11・・・反応相取出口

【図 1】



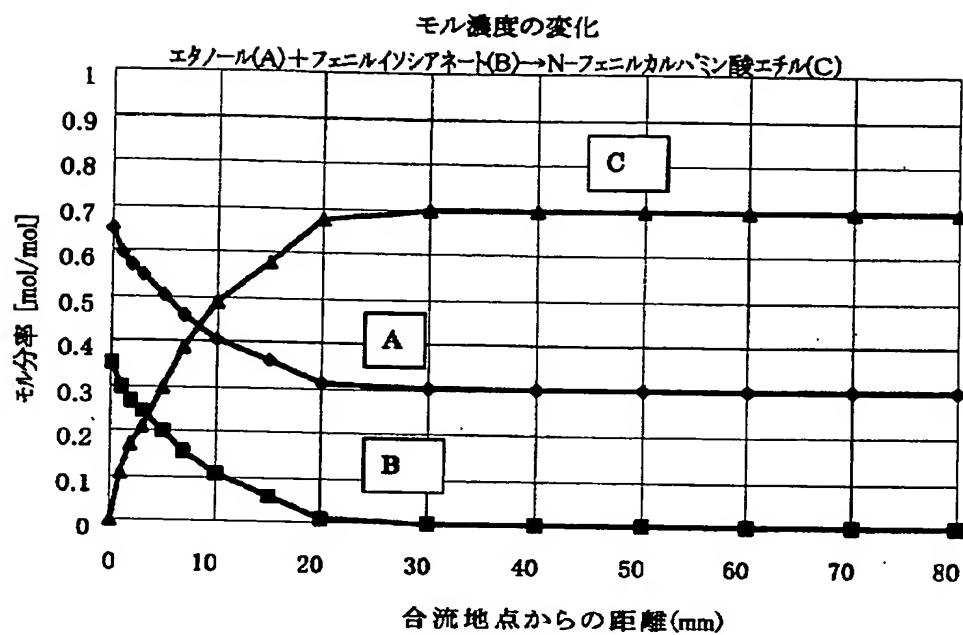
【図 2】



【図 3】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7  
C 0 7 C 271/28

識別記号

F I  
C 0 7 C 271/28

テーマコード(参考)